

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

• **BLACK BORDERS**

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑤

Int. Cl. 3:

B 01 J 13/02

⑨ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 29 30 248 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 29 30 248

⑫

Aktenzeichen:

P 29 30 248.5

⑬

Anmeldetag:

26. 7. 79

⑭

Offenlegungstag:

12. 2. 81

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

Decl. Inv. F

1. 3. 1981

①

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln

②

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

③

Erfinder:

Elfert, Klaus, Dr.; Rosenkranz, Hans-Jürgen, Dr.; 4150 Krefeld

DE 29 30 248 A 1

2930248

- 2 -

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen

5090 Leverkusen, Bayerwerk
G/bc/c

25. Juli 1979

Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln

Verfahren zur Mikroverkapselung sind bekannt. Ein Verfahren beruht auf der Komplexkoazervation (US-PS 2 800 458, 2 800 457). Die Mikroverkapselung nach diesem Prinzip wird beispielsweise zur Herstellung von Farbbildner
5 enthaltenden Mikrokapseln für Reaktionsdurchschreibepapiere angewendet. Ein anderes Verfahren beruht auf der Grenzflächenpolykondensation (DE-AS 1 444 415, DE-AS 1 519 925). Hier wie auch bei der Komplexkoazervation werden im wesentlichen Mikrokapseln mit undurchlässiger
10 Hülle erhalten.

Im allgemeinen wird das Kernmaterial, z.B. ein eingeschlossener Farbbildner, durch mechanische oder chemische Zerstörung der Kapselhülle freigesetzt. Es besteht
15 nun ein Interesse an Kapseln, aus denen eingeschlossene Substanzen langsam mit vorbestimmter Geschwindigkeit frei werden, ohne daß die Kapsel zerstört wird.

Solche Kapseln sind dazu geeignet, Stoffe für einen bestimmten Zeitraum oder auf Dauer einzuschließen. Bei diesen von dem Kapselmateri al eingeschlossenen Stoffen
20 kann es sich beispielsweise um Wirksubstanzen handeln,

Le A 19 709

030067/0339

Patentanspruch:

1) Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln, in welchem man eine Lösung eines filmbildenden Polymeren, die auch den einzukapselnden Stoff enthält, in einem damit nicht mischbaren flüssigen Medium emulgiert und diese Emulsion mit einer Flüssigkeit behandelt, die das Polymer nicht löst, aber mit dem Lösungsmittel mischbar ist, dadurch gekennzeichnet, daß man die Flüssigkeit, die das Polymer nicht löst, aber mit dem Lösungsmittel mischbar ist, vorlegt und die Emulsion langsam zufügt, wobei das Volumenverhältnis Flüssigkeit zu Emulsion 1:1 bis 10:1 ist.

5

10

15

20

2930248

4
- 8 -

57

- Beispiele für geeignete filmbildende Polymere sind Cellulosederivate, wie Ethylcellulose, Nitrocellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatbutyrat, Acrylnitril-, (Co)-Polymerisate, Vinylchlorid-(Co)-Polymerisate, Poly-
- 5 (Meth)-acrylsäureester, Polycarbonate, Polysulfone, Polyamide, Polyurethane, Polyester, Polystyrol, Polyvinylacetat und Polyvinylalkohol. Im Prinzip sind alle in organischen Lösungsmitteln löslichen Thermoplasten verwendbar. Geeignete Lösungsmittel für diese Poly-
- 10 meren sind an sich bekannt. Beispielsweise können verwendet werden: Halogenkohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Ethylenchlorid, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol, Xylol, Ketone wie Aceton, Methylisobutylketon, Ester wie Ethylacetat, Isopropyl-
- 15 acetat, Butylacetat, Alkohole wie Ethanol, Lösungsmittel vom Amidtyp wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Butyrolacton, Nitromethan, manchmal sogar Wasser. Gemische dieser Lösungsmittel können ebenfalls verwendet werden.
- 20 Die Polymerlösungen enthalten im allgemeinen 1 bis 20 Gew.-% Polymer.

- Bei der Emulgierung der Polymerlösungen in dem nichtmischbaren flüssigen Medium können Emulgatoren, beispielsweise anionenaktive Emulgatoren wie die Salze
- 25 von Fettsäuren, von paraffinen Sulfonsäuren, von Alkylarylsulfonaten, von Fettalkoholschwefelsäureestern oder nichtionogene Emulgatoren wie Fettsäureester von mehrwertigen Alkoholen, Fettsäureester von Polyoxyethylenen, Polyoxyethylenfettalkoholether zugesetzt werden.
- 0 Als Dispergierhilfsmittel geeignet sind ferner Gelatine

2930248

- 5 -

oder synthetische Produkte wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon oder Polystyrolsulfonsäure. Auch anorganische Verbindungen wie Talkum oder Titandioxid, können das Dispergierverhalten günstig beeinflussen.

Das Volumenverhältnis von Polymerlösung zu nicht mischbarem Medium ist bevorzugt 1:2 bis 1:10.

Die in üblicher Weise gebildete Emulsion (mit möglichst feinen Tröpfchen) wird erfindungsgemäß zu einer dritten Flüssigkeit gegeben, die mit dem Polymerlösungsmittel
O mischbar, aber für das Polymere ein Nicht-Lösungsmittel ist.

Besonders geeignete Kombinationen von Polymerlösungsmittel, nicht mischbarem Medium und Nichtlöser sind in der Tabelle I aufgeführt.

2930248

6

Tabelle 1

Polymer	Lösungsmittel	äußere Phase	Fällmittel
Celluloseacetat	DMF	Ligroin	Wasser
"	"	Siliconöl	"
Cellulosetriacetat	Methylenchlorid	Wasser	Isopropanol
"	NMP	Ligroin	Wasser
Polyacrylat	DMF	"	"
Polyacrylnitril	"	"	"
"	"	"	Isopropanol
"	"	Siliconöl	Wasser
Polycarbonat	Methylenchlorid	Wasser	Isopropanol
"	Methylenchl./Toluol	"	n-Hexan
"	NMP	Ligroin	Wasser
Polyurethan	DMF	"	"
Polyvinylchlorid	"	"	"
Vinylchlorid-Vinylacetat	Methylisobutylketon	Wasser	Methanol
Copolymerisat			

Le A 19 709

030067/0339

2930248

7
-8-

Bei der Zugabe der Emulsionsnichtlösungsmittel scheidet sich das Polymer in Gestalt von Mikrokapseln ab, die bereits als emulgierte Tröpfchen von Polymerlösung vorgebildet sind. Das Lösungsmittel wird aus diesen Tröpfchen durch das Nichtlösungsmittel, im folgenden auch als Fällungsmittel bezeichnet, verdrängt. Die Emulsion kann rasch oder langsam zugegeben werden. Um eine gute Berührung der Emulsion mit dem Fällungsmittel zu erreichen, wird das Gemisch beispielsweise durch Rühren in Bewegung versetzt. Durch das schnelle in-Kontakt-bringen von Tröpfchen und Nichtlösungsmittel wird das Polymer rasch unter Ausbildung runder Kapseln gefällt und vermieden, daß sich der Zerteilungszustand vor der Kapselverfestigung ändert und dadurch unerwünschte Ausfällungen entstehen können.

Normalerweise verwendet man als Fällungsmittel Wasser, wenn das Polymer wasserunlöslich ist und das Lösungsmittel sich mit Wasser mischt. Manchmal verwendet man auch ein Gemisch aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel. Für bestimmte Kombinationen von Polymer und Lösungsmittel können als Fällmittel auch Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Benzin oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol oder Ketone wie Aceton verwendet werden. Die Menge an Nichtlösungsmitteln muß ausreichen, um die Lösungsmittel aus den Teilchen zu verdrängen und das Polymer einwandfrei zu fällen.

Im allgemeinen benötigt man mindestens die doppelte Menge Nichtlösungsmittel, bezogen auf die Menge Lösungsmittel. Die Kapselbildung kann durch Zusatz von

Le A 19 709

030067/0339

2930248

- 8 -

oberflächenaktiven Mitteln, insbesondere bei der Verwendung von Wasser, als Fällungsmittel verbessert werden.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Kapseln können anschließend durch Filtrieren oder Zentrifugieren abgetrennt oder direkt als Suspension in Wasser verwendet werden. Die Kapseln können nach üblichen Verfahren zum Pulver getrocknet werden.

Die Kapselgröße wird durch die Art des Dispergiergeräts, durch die Konzentration der Polymerlösung, durch die Viskosität der Polymerlösung, durch die Viskosität des nicht mischbaren Mediums und durch die Art und Menge des Emulgators beeinflusst. Beispielsweise werden durch stärkeres Rühren beim Emulgieren durch niedrigere Polymerkonzentration oder geringere Viskosität der Polymerlösung kleinere Kapseln erhalten.

Man kann erfindungsgemäß Kapseln von etwa 10 μ bis etwa 1000 μ Durchmesser herstellen. Man kann erfindungsgemäß alle festen und flüssigen Stoffe einkapseln, die nicht mit den Polymeren oder einer anderen Komponente des Verfahrens in störende Wechselwirkung treten. Üblicherweise ist das Volumenverhältnis von Kapselwandmaterial zu Kapselinhalt 5:1 bis 1:10. Einkapselt werden können z.B. Arzneistoffe, Pflanzenschutzmittel, Enzyme, mikrobiologische Zellen, Adsorbentien, Pigmente und Farbstoffe.

Die erfindungsgemäßen Mikro kapseln sind geeignet zur Einkapselung von Wirkstoffen, z.B. Pflanzenschutzmitteln,

2930248

-10-

Beispiel 1

Eine 3%ige Lösung von Celluloseacetat (Kodak 398-3) in Dimethylformamid wird in der 5-fachen Menge Ligroin unter Zusatz von 3 % Mersolat K 30 (Bayer), bezogen auf die Menge an Polymerlösung, unter Verwendung eines Blatt-
5 rührers dispergiert. Sobald ein ausreichender Dispergierungsgrad erreicht worden ist, läßt man die Dispersion in ein Becherglas mit der 2-fachen Menge Wasser, bezogen auf die Dispersion, dem 0,1 % eines
10 Emulgators (NP 10 Bayer) zugesetzt sind, unter Rühren (Magnetrührer) zügig einfließen, wobei sich kleine Polymerteilchen abscheiden. Man läßt noch einige Minuten zur vollständigen Entfernung des Lösungsmittels nachrühren. Man erhält runde Mikrokapseln von 20 bis 50µ
15 Durchmesser.

Vergleichsbeispiel 1

Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wird mit dem Unterschied wiederholt, daß das Fällungsmittel einmal rasch (in ca. 5 s) bzw. einmal langsam über eine längere
20 Zeitspanne (20 Minuten) unter Rühren zu der Dispersion gegeben wird. Man erhält hierbei Flocken und unregelmäßige Polymerteilchen.

Beispiel 2

0,6 % eines Farbstoffes (Siriuslichtblau) werden in
25 20 g der Polymerlösung aus Beispiel 1 eingerührt. Ansonsten verfährt man, wie in Beispiel 1 beschrieben.

2930248

- 10 -
11

Man erhält den blauen Farbstoff einschließende Mikrokapseln von 50 bis 150 μ Durchmesser.

Beispiel 3

Das Verfahren des Beispiels 1 wird wiederholt, wobei jedoch in der Polymerlösung Aktivkohle, die zuvor in einer Kugelmühle auf eine durchschnittliche Teilchengröße von ca. 25 μ gemahlen wurde, dispergiert wird. Der Aktivkohleanteil entspricht der Polymermenge. Man erhält gleichmäßige, die polymergebundene Aktivkohle enthaltende Kapseln von 50 bis 160 μ Durchmesser. Die wasserfeuchten Kapseln besitzen die Eigenschaft, aus wässriger Lösung Vitamin B₁₂ zu adsorbieren.

Beispiel 4

Cellulosetriacetat (T 700, Bayer) wird in Methylenchlorid unter Bildung einer 3 %igen Lösung gelöst. Diese Lösung wird unter Rühren in der 5-fachen Menge Wasser, in dem 3 % Mersolat K 30 gelöst sind, dispergiert. Nach etwa 10 Minuten ist eine ausreichende Dispergierung erreicht, und man läßt die Dispersion in die doppelte Menge Isopropanol einfließen. Die Kapseln sind 250 bis 500 μ groß.

Vergleichsbeispiel 2

Das Verfahren wird unter Zugabe des Fällungsmittels zur Dispersion wiederholt, wobei es zur Ausfällung von groben Fasern und unregelmäßigen Teilchen in der Größenordnung von 10 bis 150 μ kommt.

2930248

- 12 -

Beispiel 5

5 Eine 3 %ige Lösung von Cellulosetriacetat in N-Methylpyrrolidon wird mit Hilfe eines hochwirksamen Dispergiergerätes (Ultraturrax) unter Zusatz von 3 % Mersolat K 80 in Ligroin dispergiert. Die Polymerkapseln fällt man durch Eingießen der Dispersion in Wasser, dem 0,1 % Mersolat zugesetzt sind. Runde Kapseln, 30 bis 80µ.

Beispiel 6

10 Man stellt eine 3 %ige Lösung eines Polycarbonats (Makrolon 3000, Bayer) in einem Lösungsmittelgemisch aus gleichen Teilen Methylenchlorid und Toluol her und dispergiert die Lösung unter Rühren mit einem Blatt-rührer in Wasser, das 0,1 % Mersolat K 30 enthält. Man fällt durch Eingießen in die doppelte Menge n-Hexan.
15 Die Kapseln sind gleichmäßig rund und weisen einen Durchmesser von ca. 20µ auf.

Beispiel 7

20 In einer 5 %igen Lösung des Polycarbonats in N-Methylpyrrolidon löst man den Farbstoff Neutralrot (Verhältnis Kapselmateriale zu Kern 1:1) und dispergiert in der 5-fachen Menge Ligroin in Gegenwart von Mersolat als Dispergiermittel. Man gibt diese Dispersion zu einem Wasser-Isopropanol-Gemisch (9:1). Man erhält den Farbstoff einschließende, rot gefärbte, runde
25 Kapseln von 20 bis 80µ Durchmesser.

Le A 19 709

030067/0339

Beispiel 8

Das Verfahren des Beispiels 7 wird unter Verwendung einer 5 %igen Lösung von Polyvinylchlorid (Vestolith S, Hüls) in Dimethylformamid wiederholt. Runde Kapseln, 80 bis 150 μ Durchmesser.

Beispiel 9

Polyacrylnitril (Dralon, Bayer) wird in Dimethylformamid unter Bildung einer 3 %igen Lösung gelöst. Diese Lösung wird in der 5-fachen Menge Ligroin unter Zusatz von 3 % Mersolat dispergiert. Die Dispersion wird durch Einlaufenlassen in die gleiche Menge Wasser, dem 0,1 % des Emulgators NP 10 zugefügt sind, ausgefällt. Man erhält Kapseln von 30 bis 120 μ Durchmesser.

Vergleichsbeispiel 3

Das Verfahren des Beispiels 9 wird wiederholt, wobei jedoch das Fällungsmittel Wasser einmal innerhalb von 5 s, zum anderen langsam, d.h. über einen Zeitraum von 20 Minuten, zugesetzt wird. In beiden Fällen erhält man ein Gemisch aus Polymerklumpen, Polymerflocken und unregelmäßigen Teilchen bis 300 μ .

Beispiel 10

In einer Lösung aus 3 g Polyacrylnitril in 97 g Dimethylformamid werden 0,6 Urease (lyophilisiert, Boehringer Mannheim) dispergiert. Diese Dispersion wird unter

2930248

44

- 13 -

14

Rühren in der doppelten Menge eines Silikonöls (Baysilon-
öl M 2, Bayer) unter Zusatz von 0,2 % Arlacel 80 (Atlas
Chemie) dispergiert. Die resultierende Dispersion wird
in die 10-fache Menge Wasser eingerührt. Die Kapseln
sind 50 bis 80 μ groß und weisen Urease-Aktivität auf.

Le A 19 709

030067/0339

003151353

WPI Acc No: 81-11892D/198108

Polymer microcapsules prodn. - by adding an emulsion of polymer solution to a miscible non-solvent for the polymer

Patent Assignee: BAYER AG (FARB)

Inventor: ELFERT K; ROSENKRANZ H J

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 2930248	A	19810212					198108 B

Priority Applications (No Type Date): DE 2930248 A 19790726

Abstract (Basic): DE 2930248 A

New process is claimed for prodn. of microcapsules by emulsifying a solution of a film-forming polymer and of the substance to be encapsulated in a liq. medium with which it is immiscible, and treating the emulsion with a liq. which does not dissolve the polymer but is miscible with the solvent. In the new process, the ratio of non-solvent liquid to emulsion is 1:1 to 10:1 v/v, and the emulsion is slowly added to the non-solvent liquid.

Used for microencapsulation of substances such as pharmaceuticals, plant protection agents, microbial cells, adsorbents, pigments and dyes. The process can be used e.g. for the prodn. of prolonged release formulations of plant protection agents or for the immobilisation of enzymes.

The new process reverses the procedure of DE 2264074 (addition of non-solvent to emulsion) and thus minimises problems such as flocculation of the polymer and clumping of the microcapsules.

Title Terms: POLYMER; MICROCAPSULE; PRODUCE; ADD; EMULSION; POLYMER; SOLUTION; MISCIBLE; NON; SOLVENT; POLYMER

Derwent Class: A97; B07; C03; J04

International Patent Class (Additional): B01J-013/02